

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-116498

(43)Date of publication of application : 27.04.1999

(51)Int.Cl.

A61K 35/78
A61K 35/78
A61K 35/78
A61K 35/78
A23L 1/30

(21)Application number : 09-275598

(71)Applicant : YAMANOUCHI PHARMACEUT CO
LTD

(22)Date of filing : 08.10.1997

(72)Inventor : YOSHIDA SATORU
KOMATSU HISANORI

(54) MACROPHAGE ACTIVATOR

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject activator which increases both of the number of macrophages and the rate of macrophages when the phagocytosis is used as the indicator, possesses the sustainability and is useful as a functional food and the like by blending crude drugs of pumpkin seed and safflower.

SOLUTION: This activator is obtained by blending two kinds of crude drugs of pumpkin seed and safflower with preferably either *Plantago asiatica* L. or *Lonicera japonica* Thunb. or the both. For example, the pumpkin seed and the safflower are contained in amounts of 5-95 wt.%, respectively, based on the total weight of the combination crude drugs, and the *Plantago asiatica* L. and the *Lonicera japonica* Thunb. are contained in amounts of 0-80 wt.%, respectively. These crude drugs are used as the raw powder or the extract extracted with water or an organic solvent such as ethanol. The daily dose of 10 mg-5 g per an adult as the total weight of the crude drugs may be orally taken.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 16.09.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-116498

(43) 公開日 平成11年(1999) 4月27日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	F I	
A 6 1 K 35/78	ADU	A 6 1 K 35/78	ADUS
	ABD		ABDC
	ABE		ABET
	AED		AED
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30	B
		審査請求 未請求	請求項の数6 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平9-275598

(22) 出願日 平成9年(1997)10月8日

(71) 出願人 000006677

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(72) 発明者 吉田 哲

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

山之内製薬株式会社内

(72) 発明者 小松 寿統

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

山之内製薬株式会社内

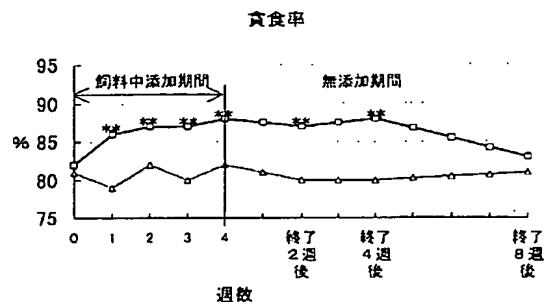
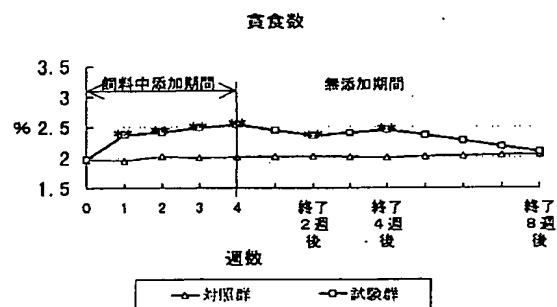
(74) 代理人 弁理士 長井 省三 (外2名)

(54) 【発明の名称】 マクロファージ活性化剤

(57) 【要約】

【課題】 マクロファージ活性化剤の創製。

【解決手段】 南瓜子と紅花の2種の生薬を配合することからなるマクロファージ活性化剤。



【特許請求の範囲】

【請求項1】南瓜子及び紅花の2種の生葉を配合することからなるマクロファージ活性化剤。

【請求項2】南瓜子及び紅花の2種の生葉に、オオバコ、スイカズラのいずれか或いは双方を配合することからなる請求項1記載のマクロファージ活性化剤。

【請求項3】南瓜子、紅花、オオバコ、スイカズラの4種の生葉を配合することからなる請求項1乃至3記載のマクロファージ活性化剤。

【請求項4】請求項1乃至3記載の持続性マクロファージ活性化剤。

【請求項5】前記マクロファージ活性化剤が機能性食品、健康食品に添加される請求項1乃至4記載のマクロファージ活性化剤。

【請求項6】南瓜子及び紅花の2種の生葉を配合することからなるマクロファージ活性化作用を有する飲食品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規なマクロファージ活性化剤に関する。

【0002】

【従来の技術】マクロファージに関する研究は最近とみに活発となり、種々の分野において新知見が急速に集積しつつあって、それに伴いマクロファージの生物学的概念も幅広く多様化してきた。マクロファージは元来食能旺盛な細胞と定義されているが、単なる原始的食細胞にとどまらず、T細胞への抗原提示、炎症性サイトカインの産生、抗腫瘍免疫のエフェクター、免疫応答の調節など、極めて多岐にわたる生体防御の多くの局面に重要な役割を担う細胞であることが明らかになってきた。さらに古くから知られていた細胞内殺菌の分子機構の多くの局面に重要な役割をになう機能変化が解明され、近年では活性化マクロファージに見られる細胞内殺菌の亢進や抗腫瘍活性の発現機構として、一酸化窒素(NO)の生成とその機構が脚光を浴びている。

【0003】マクロファージは大別して3つの大きな役割をもっている。その第一は体に生じた廃棄物の処理である。古くなった細胞や死滅した細胞の処理を行い、組織の新陳代謝や創傷の修復過程でも大切な役割を担っている。また胎児形成の過程で、種々組織の再構成にも関与していると考えられている。第2は、微生物や腫瘍細胞に対する防御機能である。単球、マクロファージは、血液中の顆粒球や好中球とともに第一線の生体防御を営んでいる。また、リンパ球の産生する抗体やリンホカインの作用を介して、免疫応答におけるエフェクター機能の重要な一翼を担っている。第3はリンパ球、ことにT細胞への抗原の提示とインターロイキン1の産生を介し、免疫応答のaccessory cellとしての働きである。その他、マクロファージは造血機能や、補体成分の産生等に関与している。即ち、その機能は以下のように極めて

多彩である。

【0004】①食作用

マクロファージの第1の仕事は、老廃化した細胞や異物を取り込み、消化して処理する。また、好中球の食食殺菌作用に対して抵抗性の細菌や真菌の防御はマクロファージによる食食殺菌作用に委ねられている他、活性化マクロファージはウイルスを不活化する作用があることからウイルスの防御にも1役買っている。

②炎症と組織の修復

マクロファージはプラスミノーゲンアクチベーター、コラゲナーゼ、エラスターゼなどのプロテアーゼや、カテプシンB、C、D等酸性加水分解酵素、β-グルクロニダーゼ、ヒアルロニダーゼ、リゾチーム、α-グルコシダーゼ等の多糖体分解酵素、C1～C5の古典的経路やファクターB、D、β₁H、C3bINA等の副経路の補体成分、プロスタグランジンE₁、ロイコトリエンB₄などアラキドン酸代謝物、活性酵素、インターロイキン1、インターフェロンα、TNFα、TGFβ、FGF、血小板活性化因子等のメディエーターなど必要に応じて様々な分泌物を産生放出している。これら分泌物は炎症と組織の修復、再生に大きく関与している。急性炎症においては在住のマクロファージが食食や分泌機能によって原因の除去にあたり、次いで単球由来の滲出マクロファージが集積する。このマクロファージは様々な分解酵素、補体成分、メディエーター等を産生し炎症を増幅拡大させる。慢性炎症においてはマクロファージは類上皮細胞或いは多核性巨細胞になり、残存した異物を包囲し肉芽組織を形成する。類上皮細胞はライソゾーム酵素やサイトカインの分泌が活発で、b-FGFやTGF-β等を介して繊維芽細胞や血管新生を促して障害組織の修復を行う。

【0005】③抗腫瘍作用

マクロファージはライソゾーム酵素や活性化酸素、サイトトキシン等の分泌物により腫瘍細胞を破壊する作用もある。これにはマクロファージが直接に、或いは腫瘍細胞に結合した抗体を介して腫瘍に接着し攻撃することや、TNFを放出することなどがある。

④リンパ球機能の補助

食細胞としての機能の他にも、マクロファージは抗原物質を取り込み、消化して、完全に消化されない場合には適当な大きさになった残存抗原を抗原提示細胞に受け渡す働きがある。また、マクロファージ自身が抗原提示細胞として働くことも多い。さらに、マクロファージはリンパ球に抗原を提示するという以外でもリンパの反応を支持する。マクロファージの産生するインターロイキン1(IL-1)は抗原と反応したT細胞やB細胞の増殖を助け、リンホカインの産生やキラー細胞への分化、抗体産生細胞への分化を補助する。胸腺リンパ球の増殖も増強する作用を有している。マクロファージはインターフェロンも産生し、それによってキラーT細胞や

NK細胞の活性化を強化する。

【0006】⑤免疫抑制

マクロファージはこのようにリンパ球の反応を補助する一方、抑制する機能も有している。その産生するプロスタグランジンE₂はリンパ球の増殖と機能発現を抑えている。

⑥補体の産生

マクロファージは免疫反応に重要な物質である補体成分(C₁～C₅、B因子、D因子など)の主要な産生細胞でもある。

⑦フィブロネクチン産生

また、オプソニンとして働くフィブロネクチンもマクロファージから生成される。マクロファージの産生するIL-1はIL-6を介して肝からのCRP(C反応性蛋白)、α₁アンチトリプシンなどの急性期反応物質の産生、放出を増強するが、これらの物質は感染防御に役立っている。

【0007】以上のような機能発現の為にマクロファージの活性化が必要である。マクロファージを活性化させる物質としては、T細胞の産生するリンホカイン、いわゆるマクロファージ活性化因子(MAF)の他、結核菌、BCG、コリネバクテリア、ノカルジア、プロピオネバクテリアなどの細菌成分や細菌のリポ多糖体、ムラミルジペプチドが知られている。

【0008】生薬のマクロファージ活性化作用に関しては、一酸化窒素産生刺激作用を指標としたスクリーニングにより、200種の生薬の内虎杖根、黄ろう、蛇床子、麦芽、桑白皮、梗米、山椒、浮ひょう、姜黄、延胡索、牡蠣、益母草、人参の13種に活性を認めた旨の報告がある(福田、日本薬学会第117年会、1997年)。

【0009】国際公開第95/34218号には、南瓜子、オオバコ、スイカズラの1種以上(とりわけ3種の生薬)を飼料に添加することにより、寄生虫、細菌及びウイルス病の特に自然感染を防ぎ、生体防御力の強化と共に肉質、卵質を改善する旨が開示されている。更には、南瓜子、オオバコ、スイカズラ、紅花の4種の生薬を配合した飼料について採卵鶏の健康状態、生存率、卵質の向上、抗ロイコチゾーン病効果が開示されている。

【0010】特開昭56-92820号にはニホンカボチャ等のウリ科植物からインターフェロン誘起剤が抽出される旨が、特開昭56-79623号及び特開昭56-97232号には金銀花、車前子等からインターフェロン誘起剤が抽出され、ヒト及び動物のウイルス感染症の予防及び治療に有用である旨が各々記載されている。また、特開昭57-32222号にはベニバナから抽出したインターフェロン誘起剤の抗ウイルス活性及び抗腫瘍活性が開示され、抗腫瘍剤や生理作用改良、健康増進剤として有用である旨が記載されている。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】本発明者は、動物飼料成分として優れた効果を有する、南瓜子、オオバコ、スイカズラ等の生薬の生理機能の解明及び更なる用途を見出すことを目的として、鋭意検討を重ねてきた。その結果、南瓜子及び紅花の2種の生薬を必須成分とし、更に任意添加成分としてオオバコ、スイカズラのいずれか或いは双方の配合により、強力且つ持続的なマクロファージ活性化作用が得られることを見出した。

10 【0012】

【課題を解決する為の手段】本発明は新規なマクロファージ活性化剤に関し、食食能を指標とした場合に食食数、食食率の双方を増強し、且つ、従来のマクロファージ活性化剤には見られない持続作用を特徴とする。本発明は、南瓜及び紅花の2種の生薬を配合することからなるマクロファージ活性化剤である。また、本発明は南瓜及び紅花の2種の生薬と、オオバコ、スイカズラのいずれか或いは双方を配合することからなるマクロファージ活性化剤である。好ましくは、南瓜子、紅花、オオバコ、スイカズラの4種の生薬を配合することからなるマクロファージ活性化剤である。更には、本発明は当該3種又は4種の生薬を配合することからなる持続性マクロファージ活性化剤である。本発明は、また、これらのマクロファージ活性化剤が機能性食品、健康食品に添加されるマクロファージ活性化剤であり、南瓜及び紅花の2種の生薬を配合することからなるマクロファージ活性化作用を有する飲食品である。

30

【0013】前述の各公開公報においては本発明の有効成分である各生薬についてインターフェロン誘起作用が開示されているが、マクロファージ活性化作用については何ら開示も示唆もない。また、前述の国際公開第95/34218号には、本発明の4種の生薬を配合した飼料について動物の寄生虫、細菌及びウイルスに対する感染防御剤としての効果は開示されているものの、マクロファージ活性化作用については開示も示唆もない。本発明においては、マクロファージ活性化作用に基づき、寄生虫、真菌、細菌及びウイルスに対する感染防御剤、抗腫瘍剤のみならず皮膚炎、関節炎、乳房炎、子宮蓄膿症等に対する抗炎症剤、或いは、リンパ球機能の不全や補体やフィブロネクチン産生の低調に関連する様々な疾病の予防剤、治療剤として有用であることが期待される。

40

【0014】更には、本発明のマクロファージ活性化剤は従来にはない持続的な作用を示すことから、間欠投与や、周期的な服用形態の可能性が期待できる。しかも、古来から民間療法に使用されてその安全性は確認されている生薬の組合せであることから、ヒト又は動物の治療用医薬としてのみならず、予防薬或いは機能性食品、健康食品として長期に渡って常用するにはふさわしい。本発明において、機能性食品、健康食品或いは飲食品とはヒトが摂取する食品に限られる。

50

【0015】

【発明の実施の形態】以下、本発明を更に詳細に説明する。まず、本発明において使用される生薬について説明する。南瓜子はウリ科の植物南瓜（和名：ニホンカボチャ *Cucurbita moschata* Duch.）の種子であるが、本発明においては本発明の目的を達成するその類縁植物の種子も含む。南瓜子は、生のまま使用してもよいが、乾燥品の方が医薬、健康食品として保存上好ましく、また、種皮のみを用いてもよい。成分としてククルピチン、タンパク質、ビタミンA、B₁、B₂、Cを含み、またカロチン等も含まれている。紅花（*Carthamus tinctorius* L.）はキク科の植物の管状花の乾燥したものである。成分としてはカルサミン、サフラニエロー、リグナン、ステロールを含む。婦人病、冷え症、更年期障害などの血行障害の治療に用いる。

【0016】オオバコ（*Plantago asiatica* L.）はオオバコ科の植物で成熟した種子（車前子）または全草（車前）が用いられる。成分としては多糖類、Plantenolic acid、コハク酸、アデニン、Aucubin、PlantagininやビタミンA、B₁等を含む。生薬としてヒトにおいては消炎、利尿、止しゃ薬として用いられている。スイカズラ（*Lonicera japonica* Thunb.）はスイカズラ科の花若しくは蕾（金銀花）、葉、茎或いは全草（忍冬）が用いられる。成分としては蠟様物質、イノシトール、タンニン、サポニン、ロニセリン等を含む。生薬としては、解熱、解毒、利尿、消炎薬として用いられている。

【0017】本発明のマクロファージ活性化剤には配合生薬総量の内、南瓜子と紅花を各々5～95%の範囲で含み、オオバコ、スイカズラを各々0～80%の範囲で含む。本発明ではこれらの生薬を原末或いは水又は有機溶媒抽出エキスとして用いることができる。即ち、原末、溶媒製剤、粉剤、成型剤、浸出剤等として用いる。有機溶媒としてはエタノール、アセトン等が用いられ、これらは水或いは2種以上の有機溶媒と混合して用いてもよい。抽出は生薬に対し数倍量の溶媒を加え常温乃至加温下に抽出或いは浸出を行う。また、生薬を原末として使用するとき、その生鮮、陰干し、或いは乾燥したものを用い細断或いは粉末として用いる。

【0018】本発明のマクロファージ活性化剤、即ち上記生薬の組合せは、各種食品用素材として広く使用でき、その用途は食品素材として使用できるものであれば、いずれの食品でも良い。本発明の生薬の原末或いは水又は有機溶媒抽出エキスは、そのまま又は自体公知の方法で各種の形態にして健康食品、機能性食品（サプリメント）、医薬として利用できる。

【0019】例えば、医薬或いは機能性食品（サプリメント）は通常の製剤化方法により経口用の錠剤、散剤、細粒剤、カプセル剤、丸剤、シロップ剤として提供される。製剤化の為に、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、緩衝剤、矯味剤、安定剤等を必要に応じて添加すること

もできる。少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルクのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有してもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、寒天、ペクチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

【0020】また、本発明の有効成分である生薬に影響を与えない程度でカフェイン、ビタミンB₁、ビタミンB₂、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、ビタミンC、ピオチン、カルニチン、パントテン酸、及びニコチン酸とその誘導体などの水溶性ビタミン、ビタミンA、ビタミンEとその誘導体などの脂溶性ビタミン、タウリン、アルギニンなどのアミノ酸、生薬（甘草、蒲公英、魚腥草、菊花、人參、桂皮など）を配合することができる。経口投与の為の液体組成物は、製薬学的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤を含有していてもよい。

【0021】また、健康食品としては、飲料、或いはゼリー、ビスケット、クッキー、キャンディー等菓子の形態で提供することができる。本発明の生薬は、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依りて適宜決定されるが、通常、成人1日当たり生薬総量として10mg～5g、好ましくは50mg～3gを経口摂取することにより、重篤な副作用の恐れもなく、所望のマクロファージ活性化作用が発揮できる。

【0022】

【実施例】以下の実施例は本発明を説明するものである。

40 実施例1 鶏腹腔内マクロファージ活性化試験

ブロイラー専用種（チャンキー）を1群10羽として、試験投与群には飼料中に0.05%の添加量で各組成の生薬混合物を添加し、不断給餌により自由摂取させた。試験開始後28日目に腹腔内マクロファージの貪食率及び貪食数を測定し、対照群の値に対する百分率を求めた。その結果、表1に示す通り、試験群1：南瓜子、スイカズラ、オオバコ、紅花添加群は貪食数、貪食率共に顕著に増大した。また、試験群2：南瓜子、スイカズラ、紅花添加群、試験群3：南瓜子、オオバコ、紅花添加群も貪食数、貪食率共に有意に増大した。一方、試験

群4：南瓜子単独添加群は食食率は増大したが、食食数に変化は見られなかった。以上より、マクロファージの食食数及び食食率双方の増大には南瓜子と紅花が必須添加成分であることがわかった。更にオオバコとスイカズ*

*ラを任意添加成分として添加しても所望のマクロファージ活性化が果たされることがわかった。

【0023】

表1

		対照群	試験群1	試験群2	試験群3	試験群4
配合比 %	南瓜子	—	50	75	65	100
	オオバコ	—	25	—	25	—
	スイカズラ	—	15	15	—	—
	紅花	—	10	10	10	—
食食数(%)		100	108**	108**	111**	102
食食率(%)		100	112**	103*	106**	112**

*:P<0.05 ** :P<0.01

実施例2 成牛マクロファージの食食率に対する効果試験

ホルスタイン種の体重596～650kgの健康な泌乳牛4頭を対照群と試験群に各2頭に振り分け、試験群には1日1回南瓜子50%、紅花10%、オオバコ25%、スイカズラ15%の成分組成の混合生薬20gを朝の給餌時に飼料に混合して28日間連続投与し、経時的に採血して血中マクロファージ食食能を測定した。その結果、図1に示す通り、試験群の血中マクロファージ食食率は試験開始後増大し、4週間の投与の後、驚くべきことに投与中止後4週までその効果は持続した。

【0024】実施例3 顆粒剤

南瓜子5.0g、紅花3.0g、オオバコ1.0g、スイカズラ3.0gと乳糖67g及びデンプン16gを堅形混合機にて均一に混合し、先にハイドロキシプロピルセルロース2g、カプリン酸トリグリセライド5gを85%エタノール40gに溶解したものの練合溶媒とし、練合したのちバスケット型製粒機（スクリーン径1mm）にて造粒後、14メッシュ篩を通過させ乾燥後円柱状顆

粒とする。上記成分とマンニット、ヒドロキシプロピルセルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、アスパルテム及び香料を均一に混合し、顆粒剤12包を得た。

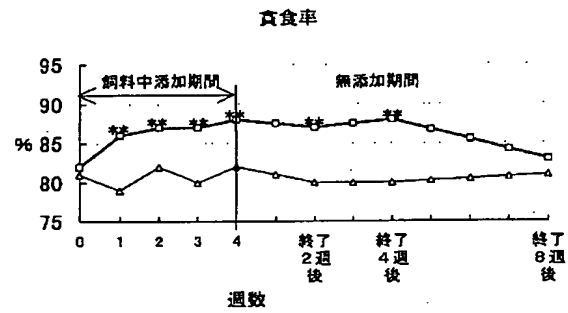
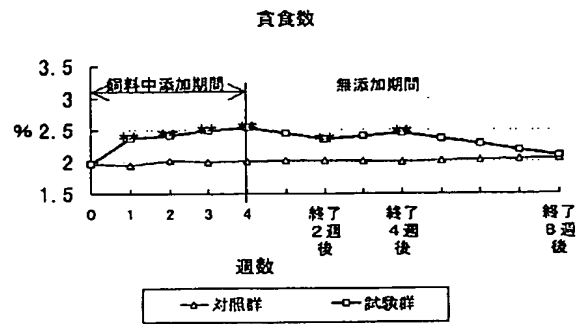
【0025】

【発明の効果】本発明によれば、強力且つ持続的なマクロファージ活性化剤が提供される。本発明のマクロファージ活性化作用に基づき、寄生虫、真菌、細菌及びウイルスに対する感染防御剤、抗腫瘍剤のみならず関節炎、皮膚炎、乳房炎、子宮蓄膿症等の抗炎症剤、或いはリンパ球機能の補助や補体の産生、フィブロンectin産生に関連する様々な疾病の予防剤、治療剤として有用であることが期待される。また、生薬を有効成分とするため、副作用の恐れがなく、ヒト及び動物の医薬としてのみならず、機能性食品、健康食品として長期間常用することができる。

【図面の簡単な説明】

図1は成牛マクロファージの食食率に対する本発明のマクロファージ活性化剤の効果を示す。

【図1】



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.